兩岸合作
以生物科技研發中草藥

蔡金川、黃耿祥、林立偉、謝明村
義守大學 學士後中醫學系

前言

一. 中醫藥源遠流長，沿用數千年，炎黃子孫靠著中醫藥而繁衍昌盛。

二. 神農本草經成書於東漢末期(公元二世紀)為世界上最早的藥學專書，按性能和功效分上中下三品。書中記載藥物大多切合實用，現仍習用。如麻黃、當歸、山藥。

三. 惟缺乏現代化生物科技投入研發，致未能使中醫藥走向現代化、全球化。

麻 黃(本經)

一. 功效：發汗解表，宣肺平喘。

二. 1887年日本學者 長井長義(Nagayi)首先從麻黃中分離出麻黃素(Ephedrine)，名震一時。

三. 1923年我國學者陳克恢以生物科技方法進行藥理研究：麻黃素有緩解支氣管哮喘發作，解除鼻黏膜充血之作用。論文發表後引起轟動，麻黃素一躍成為全國矚目的一個擬交感神經新藥。

草麻黃 *Ephedra sinica* Stapf

藥材麻黃 Herba Ephedrae

當 歸(本經)

一. 功效：補血、活血、調經、止痛。

二. Ferulic Acid為當歸非揮發性有效成分，含量在0.03%以上。

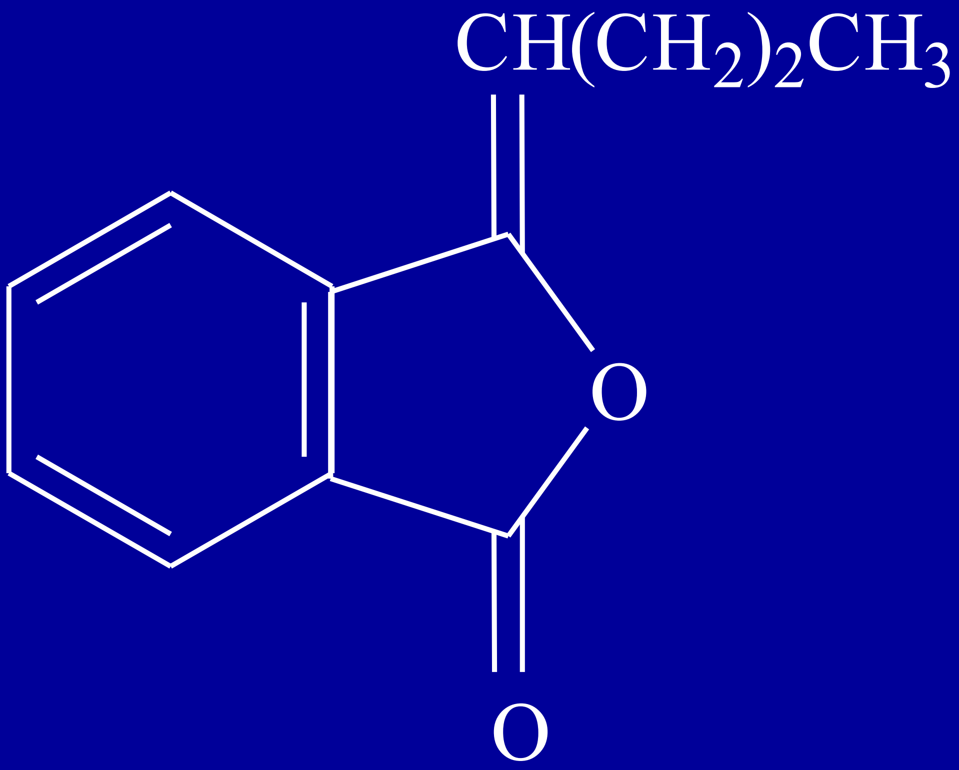
抗氧化、 抗發炎、對免疫神經保護(Ko et al., 1994)

增強記憶(Hsieh et al., 2000)

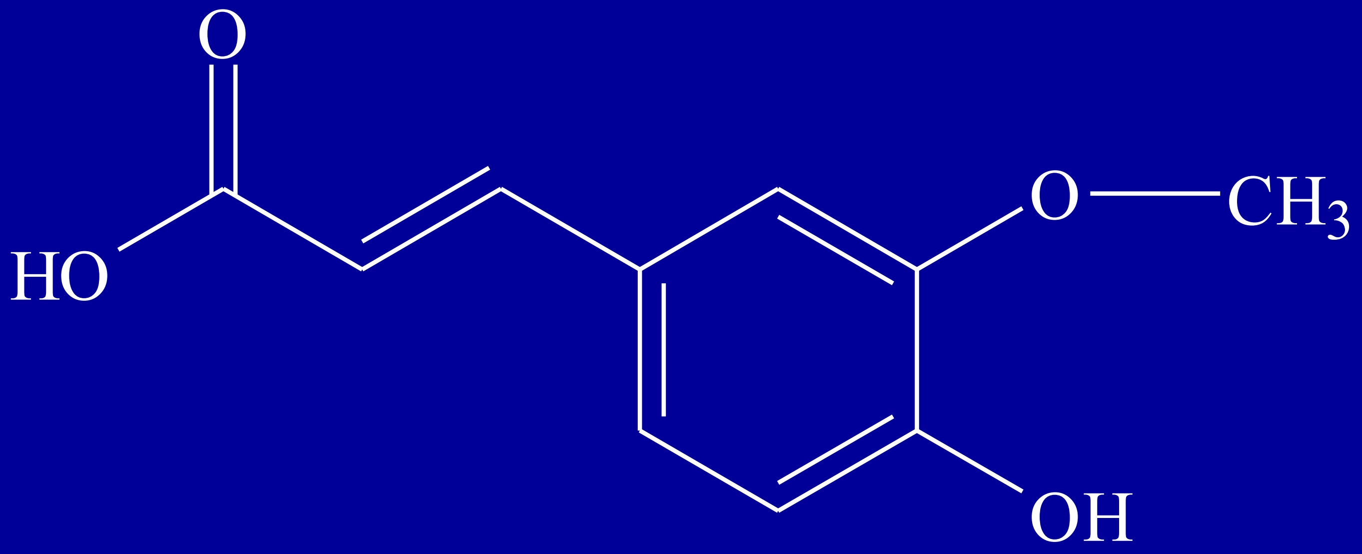
三. n-Butylidemephthalide為當歸揮發油成分，含量約0.1%左右。

改善腦中血液循環、抗氧化、清除自由基(Ko et al., 1994) 。

增強記憶(Hsieh et al., 2000)



n-Butylidenephthalide 結構式



Ferulic acid

當歸 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels

藥材當歸 Radix Angelicae Sinensis

山 藥(本經)

一. 功效：補脾胃、益肺腎

二. 1937年Reichstein 和Von Euw兩人從薯蕷皂苷元(diosgenin)合成 desoxycorticosterone，並證實它存在於腎上腺。從此很多研究開始探討腎上腺素維持生命扮演的角色。

三. 1949年 Hench用可體松治療風濕性關節炎獲得驚人的效果，為皮質類固醇的研發立下新的里程碑。

四. 2009年邱傳淞等研究發現基隆山藥及diosgenin具有抗衰老作用。

薯蕷 *Dioscorea opposita* Thunb.

藥材山藥 Rhizoma Dioscoreae

中草藥研發之方向

一. WHO公布威脅人類健康及生命之人口老化及十大疾病

1. 心血管疾病(高血壓、高血脂)
2. 惡性腫瘤(癌、肝硬化)
3. 愛滋病
4. 糖尿病
5. 憂鬱症
6. 人口老化

二. 可用於防治老化及世界十大疾病之中草藥為研發方向。

世界人口老化之趨勢

一. WHO對於人口老化問題，有一個標準：

65歲以上的老年人佔全國人口

1. 4%以下者為青年社會
2. 4 - 7%者為成年社會
3. 7%以上為老年社會

一. 日本、瑞典、挪威、英國、瑞士、德國、義大利、荷蘭、美國...都是老年社會。

二. 台灣65歲以上老年人口已達247萬人(佔總人口10.7%)

三. 大陸60歲以上老年人口約1.72億人(佔總人口13.26%)

四. 大陸65歲以上老年人口約1.15億人(佔總人口8.87%)

銀 杏

- 銀杏科(Ginkgoaceae)植物銀杏(*Ginkgo biloba* L.) ，一名公孫樹。其種子入藥，中藥名白果。
- 銀杏是世界上殘存的植物活化石之一。
- 中醫臨床白果用於斂肺定喘、止帶、縮尿。

銀杏葉提取物

- 銀杏葉提取物最先由日本研發。
- 因其提取物中含黃酮類、三萜內脂類等多種成分，
- 很難獲得日本的藥品核准，所以只能遺憾地放棄。
- 德國：生物科技產品全球化。

銀 杏EGb761(專利)

- 銀杏葉以生物科技提取EGb761(專利)為世界銷售量最大的天然藥物製劑之一。
- 德國Dr. Schwabe一直進行基礎研究和臨床試驗。
- 1976年終於被批准為藥品(EGb 761)
- 1997年美國JAMA 發表：以309名Alzheimer病和血管性癡呆患者為對象進行臨床試驗，證實有效性。
- 德國Schwabe藥廠生物科技銀杏葉提取物EGb761，年銷售20億美金。是現代中草藥研發最成功的典範。

銀杏葉研發之歷史

中國大陸：播種

↓

日本：成長．研發

↓

德國：收穫(生物科技產品全球化)

銀杏研發之未來

- 2009年JAMA(Vol. 302, No 24. 2663-2670)發表：
- 從2000~2008年針對平均79歲老人追蹤評估：分二組：
  試驗組(1545人) ：服用G. biloba 120mg每天2次。
  對照組(1524人)placebo：
- 結果顯示對於老年人智能衰退並無預防及治療效果。

老化（Aging）

1. 隨著時間的流逝，而使身體組織產生變化的過程。
2. 細胞進行變化時所產生的副產物。
3. 使身體、組織、細胞的機能隨著時間的流逝而降低。
4. 失去對環境的適應力。
5. 身體抵抗力減弱。

老化的表現

1. 型態的老化
2. 感覺器官功能下降
3. 神經運動機能緩慢
4. 記憶減退
5. 性格改變
6. 神經（腦）、內分泌及免疫等系統功能降低。

腦的老化與癡呆

1. 癡呆是老化的明證。
2. 老化－失去智慧的能力。
3. 健忘－智慧能力的下降。
4. 忘記剛吃下什麼東西，忘記久未謀面的親友名字。

智能障礙之病因

- **<u>癡呆症</u>**
- 巴金森氏症
- 腦血管病變
- 糖尿病
  - 造成神經病變及神經傳導變慢，降低神經可塑性，引發智能障礙

癡呆症(dementia)之分類

1. **<u>老年癡呆症</u>** (Senile dementia)
2. 阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)
3. 腦血管性癡呆症
4. 假性癡呆 (由憂鬱症、甲狀腺功能低下、肝、腎功能衰竭引起的)

老年癡呆症
(Senile dementia)

- 係指一群65歲以上罹患漸進性智能減退之老年人
  - 記憶能力障礙
  - 語言能力障礙
  - 情緒失常
  - 個人居家生活能力失常
  - 社會群體關係失常

發現

Alzheimer’s disease

(1864-1915)

- 1906年：德國神經學家 Alois Alzheimer

  →失智婦女的腦部切片
  - 神經纖維纏結（neurofibrillary tangle）
    - Tau protein
  - 老年斑（senile plaque）
    - ß-amyloid
  - 神經凋亡 (neuronal apoptosis)

癡呆症與健忘症

- 進行性健忘症（anterograde amnesia）
  - 對剛學習之事務無法記得
  - 65歲以下之癡呆症
- 退行性健忘症（retrograde amnesia）
  - 對以前經驗之事務遺忘
  - 65歲以上之癡呆症

阿爾茲海默氏病臨床症狀

1. 臨床上心智的變化是慢慢進行，無法確知是何時開始的，通常最初的表現是健忘，忘記重要的事情、東西放在哪裡？剛吃過飯，但忘了吃過飯。

2. 病人對很久以前的事往往還記得很清楚（遙遠的記憶），反而是對最近的一些事情無法記起來（最近的記憶）。

3. 隨著疾病的惡化，大腦功能逐漸出現問題，病人往往講話講到一半時，因找不到要接下去的字而停頓下來。

阿爾茲海默氏病臨床症狀

4. 寫字亦會有結構異常，找不到適當用字，算錯錢，視覺空間迷失，迷路，幻想。

5. 社交方面：應對技巧逐漸減退，不愛與人接觸，與朋友逐漸疏遠。

6. 病情嚴重時：

   不會使用日常用具（筷子、刮鬍刀........），步行困難，最後無法走路，捲縮在床，大小便失禁，無法照顧自己飲食，最終常因吸入性肺炎而死亡。

中醫衰老理論

- 中醫『衰老』理論主要在於
  - 『腎衰』
  - 『氣衰』
  - 『血瘀』

中醫衰老用藥

- 老年癡呆症臨床用藥
  - 以溫腎壯陽類中藥為主
    - 約佔總體抗衰老藥一半
  - 其次為滋腎養陰、活血化瘀類中藥

益志類中藥

一.　神農本草經記載之『益志』類中藥共有22種：

- 上品14種：石菖蒲、人參、黃連、木香、巴戟天、杜仲、赤芝、遠志、龍膽等。
- 中品7種：通草、淫羊藿、鹿茸等。
- 下品1種：浪蕩子。

二.　本草綱目更添加了數種中藥如：天麻、薯蕷、香附、何首烏等；刪除了浪蕩子。

益智中藥對藥物誘發學習障礙之作用

中藥名	植物學名	改善效果
人參	*Panax ginseng* C.A. MEY	＋＋＋
石菖蒲	*Acorus gramineus* SOLAND.	＋＋
薯蕷	*Dioscorea opposita* THUNB	－
黃連	*Coptis chinensis*	＋
三七	*Panax notoginseng* (BURK.) F.H. CHEN	＋＋
丹參	*Salvia miltiorrhiza* BGE	＋
天麻	*Gastrodia elata* BLUME	＋＋＋
香附	*Cyperus rotundus* L.	－
何首烏	*Polygonum multiflorum* THUNB.	＋＋
補骨脂	*Psoralea corylifolia* L.	＋

天麻之本草記載

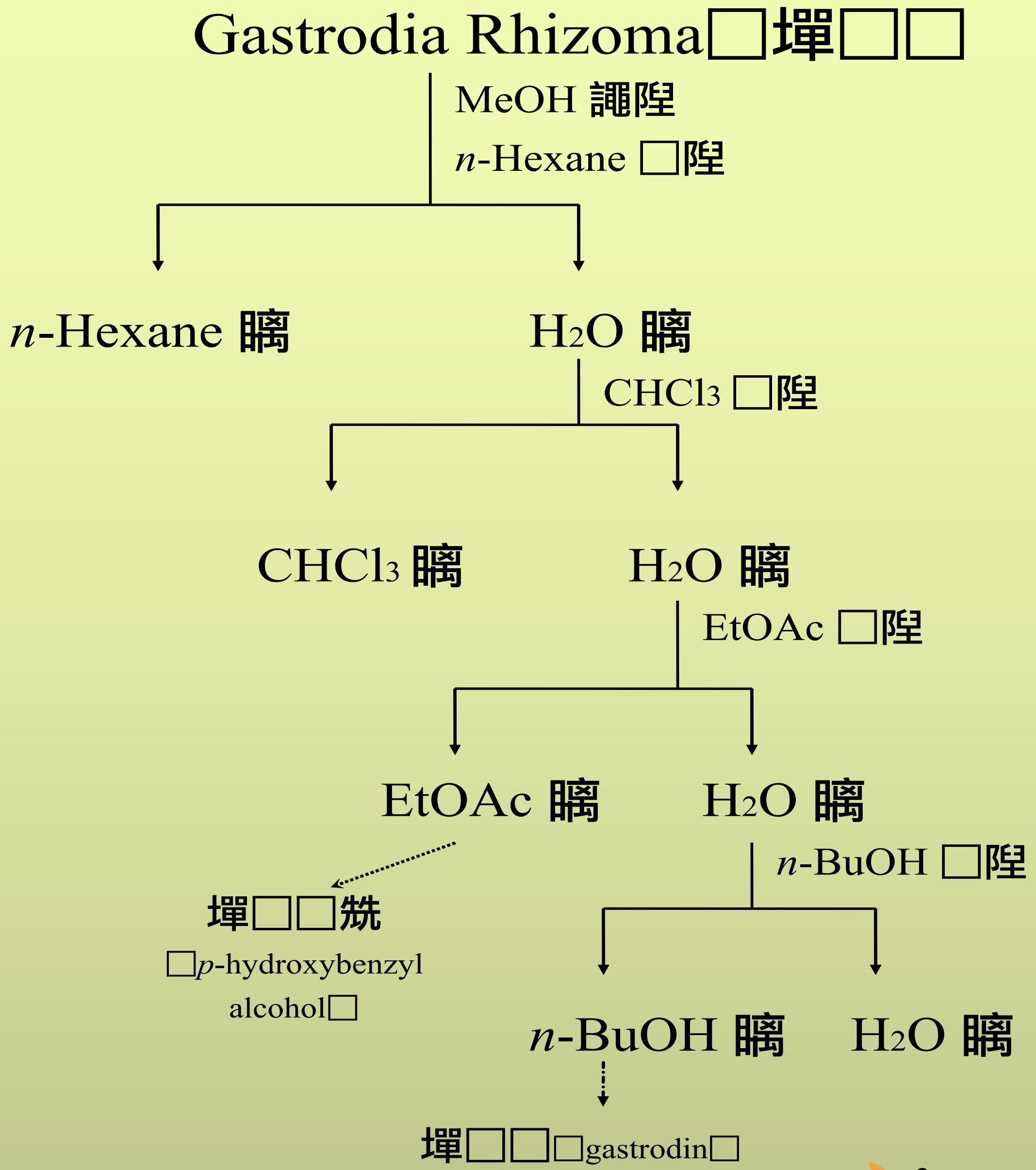
一. 來源：蘭科植物天麻*Gastrodia elata* BLUME 的乾燥塊莖。

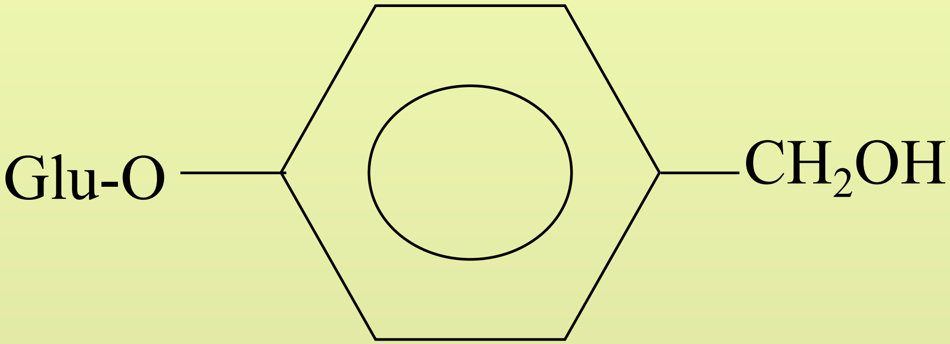
二. 名稱：

1. 神農本草經，原名“赤箭”。
2. 藥性論，始稱“天麻”。
3. 藥性論，又稱“定風草”。

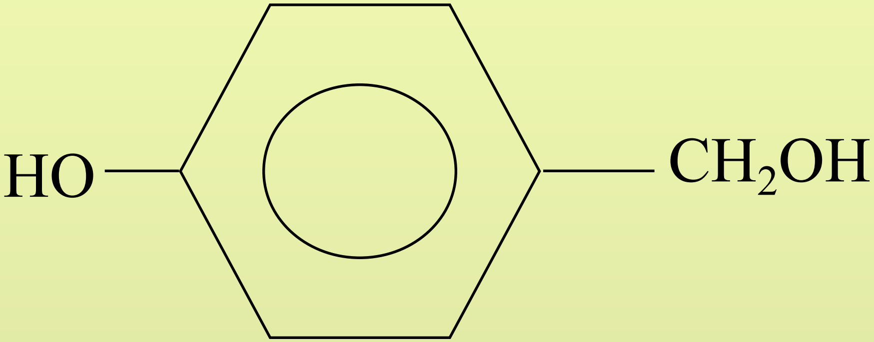
⇦⇩天麻

天麻有效成分之分離流程





天麻苷
Gastrodin

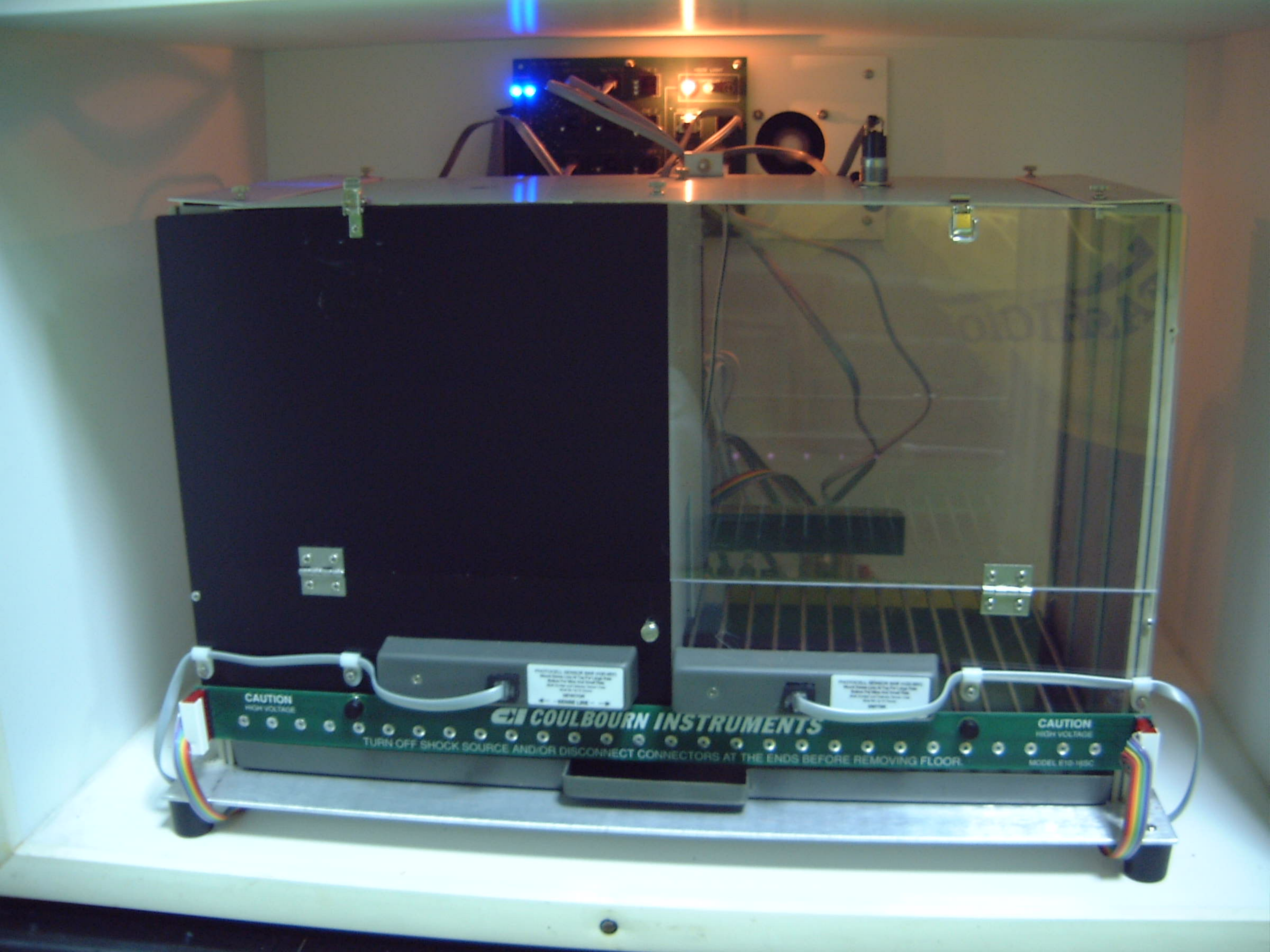


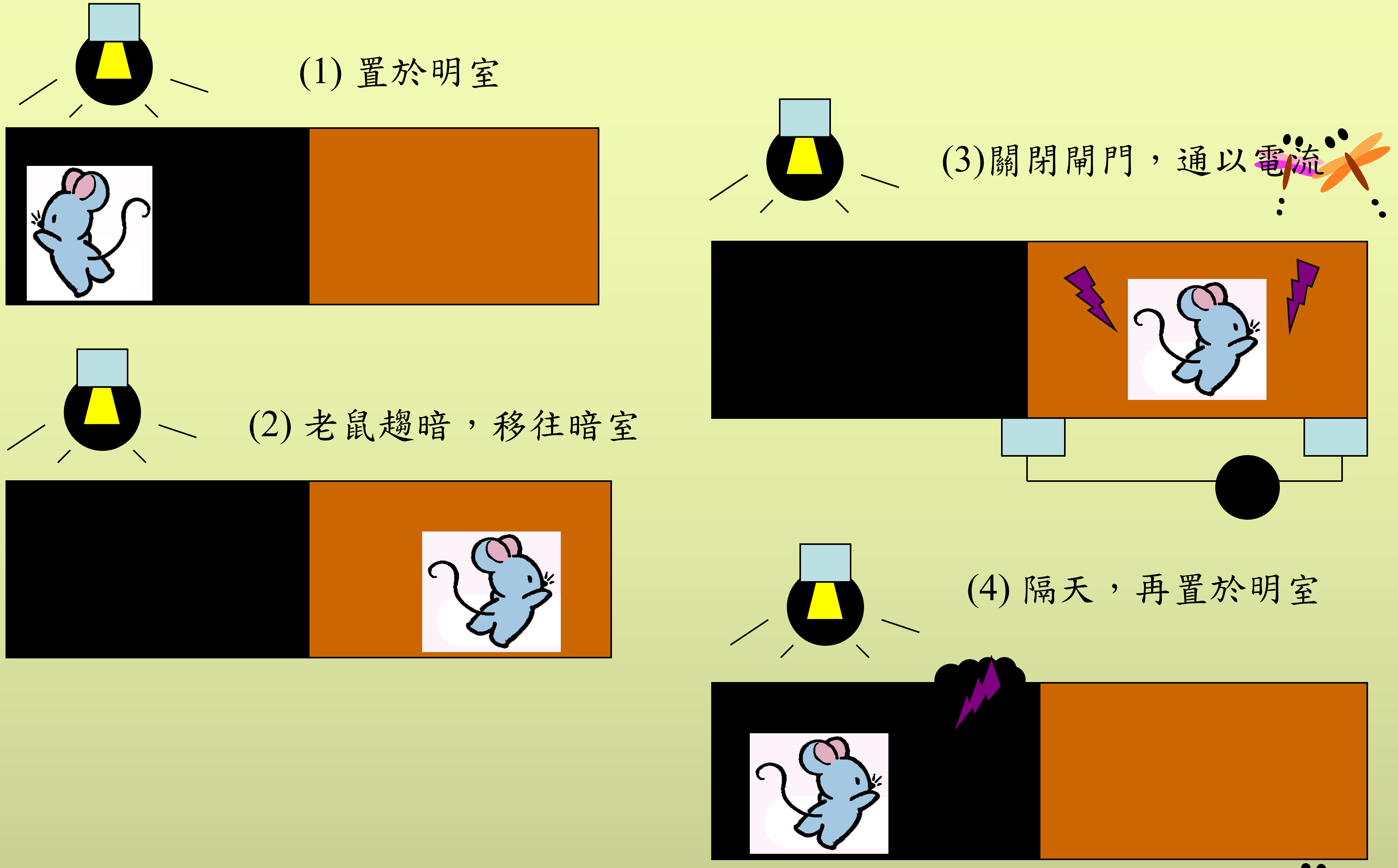
天麻苷元
p-hydroxybenzyl alcohol

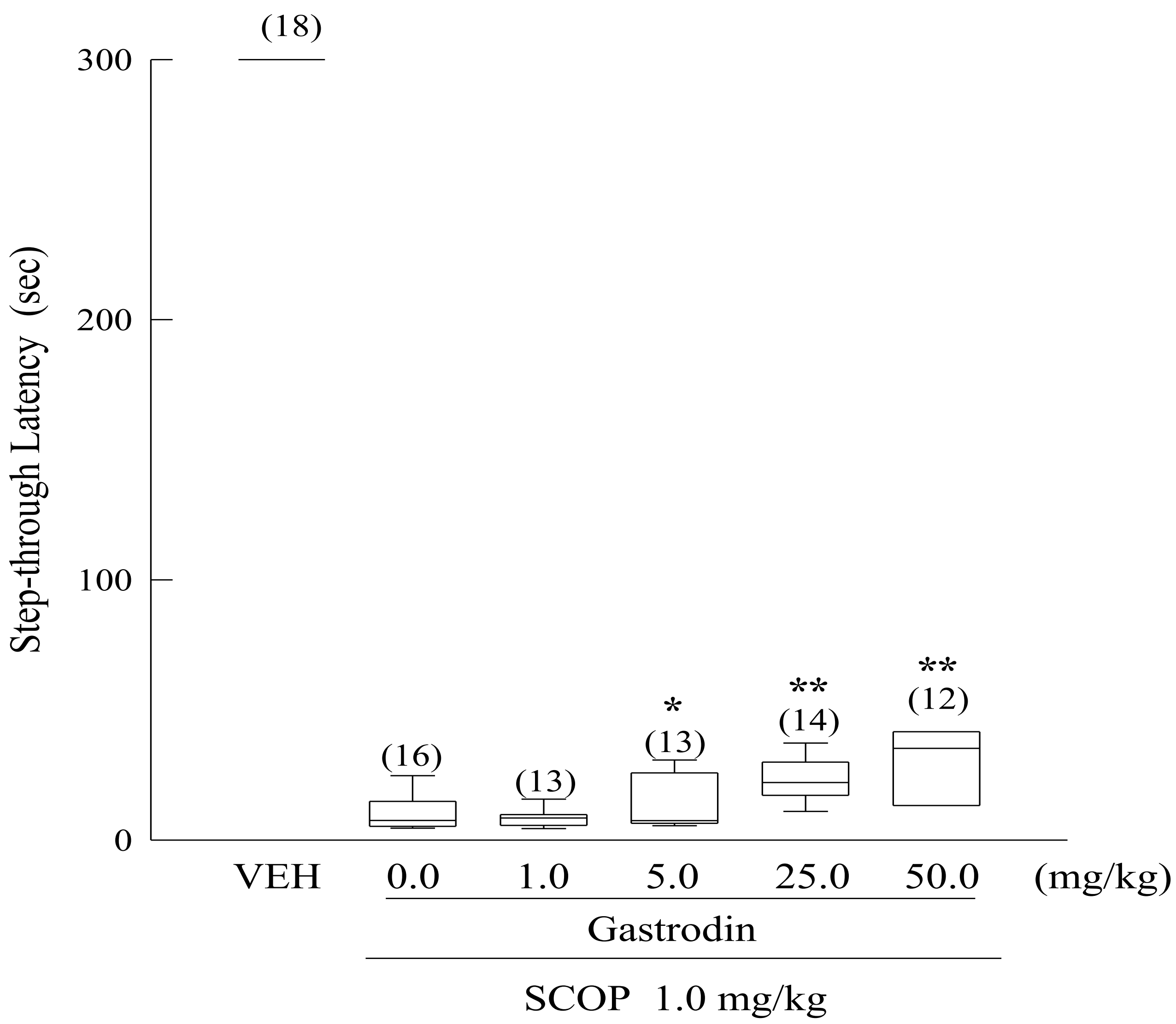
被動迴避學習
Passive Avoidance Learning

- 適應期
  - 訓練前一天，將大鼠置於實驗室兩小時，再置入實驗箱內，待進入暗室後，置留10秒
- 訓練期
  - 置入明室，待進入暗室後，關閉閘門，並於底板通以電流 (1 mA，2 sec)，電刺激10秒後，自暗室取出
- 測定期
  - 24小時後，再將大鼠置入明室，記錄在明室之滯留時間 (Step-through latency)
- 評定標準
  - 明室滯留時間超過5分鐘，則稱學習記憶能力正常

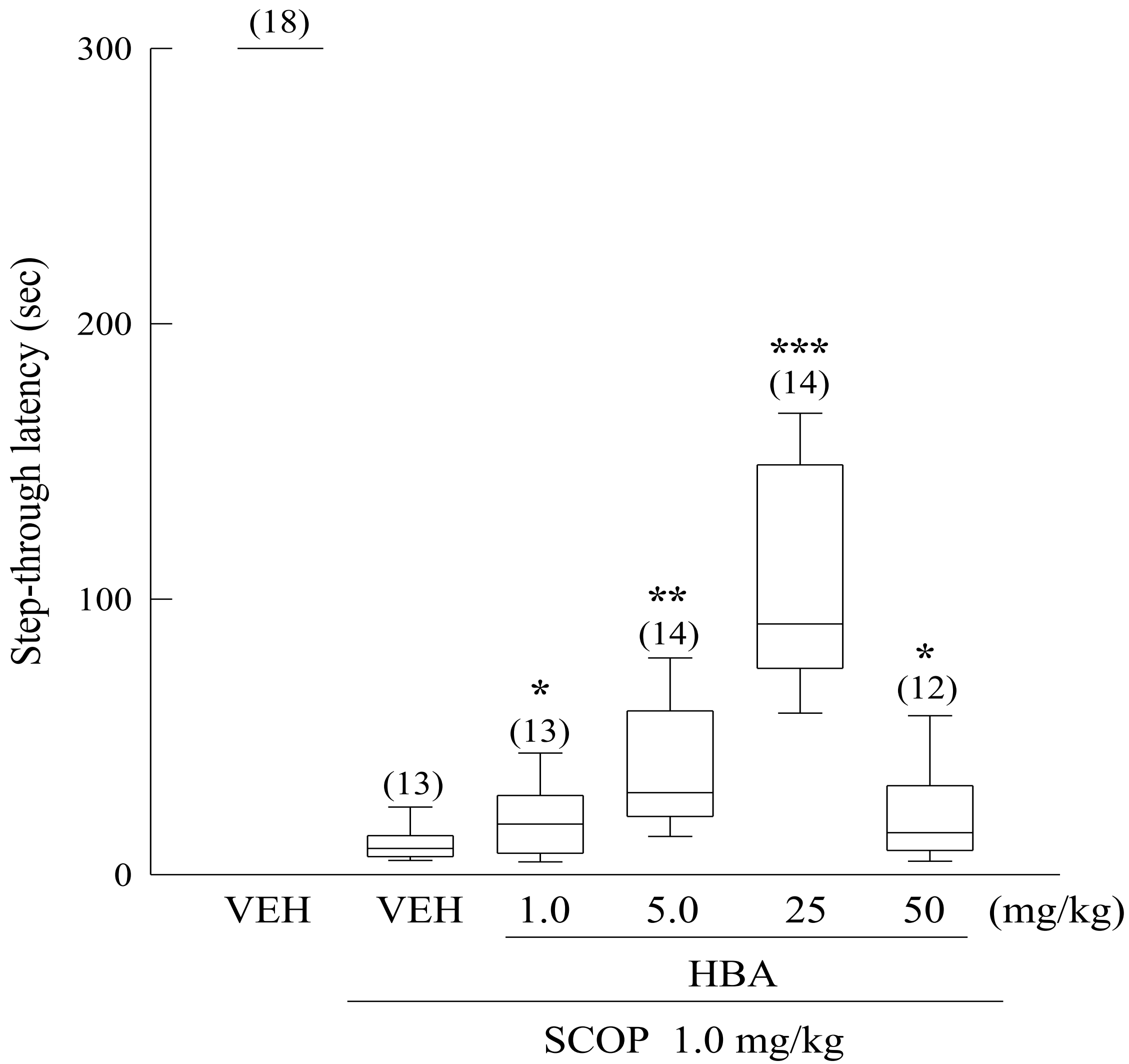
(Worms et al., Psychopharmacology, 1989)


CAUTION
HIGH VOLTAGE
COULBOURN INSTRUMENTS
TURN OFF SHOCK SOURCE AND/OR DISCONNECT CONNECTORS AT THE ENDS BEFORE REMOVING FLOOR.
CAUTION
HIGH VOLTAGE


(1) 置於明室
(2) 老鼠趨暗，移往暗室
(3)關閉閘門，通以電流
(4) 隔天，再置於明室



圖三、天麻苷可延長被SCOP縮短之明室滯留時間。



圖四、天麻苷元可延長被SCOP縮短之明室滯留時間。

結論

- 天麻改善藥物誘發學習獲得障礙之活性成分為天麻苷（gastrodin）及天麻苷元（*p*-hydroxybenzyl alcohol），以天麻苷元之作用較佳。

記憶鞏固與cycloheximide

(Davis, Psychology Bulletin, 1984)

1. 蛋白質合成抑制劑，可抑制mRNA之轉錄過程
2. 約抑制腦內80 %之蛋白質合成
3. 造成記憶鞏固障礙及阻礙長期記憶之形成
4. 誘發退行性健忘（retrograde amnesia）

補中益氣湯

一. 組成：黃耆、人參、白朮、炙甘草、當歸、陳皮、柴胡、升麻、生薑、大棗

二. 現代藥理

1. 對實驗性脾虛證有改善作用
2. 抗腫瘤
3. 增強免疫力
4. 增強精子活動力
5. 抗放射線損傷作用

補益劑每天一次連續給藥一週對東莨菪鹼誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		> 300
東莨菪鹼組		17.2±0.3
東莨菪鹼組加預防組		
補中益氣湯組	0.1	16.5±0.2
	1	183.6±9.6***
歸脾湯	0.1	18.3±2.3
	1	47.8±4.0**
天王補心丹	0.1	78.6±5.1**
	1	184.7±17.8***
六味地黃丸	0.1	36.8±4.2*
	1	142.5±13.5***

補益劑每天一次連續給藥一週對cycloheximide誘發大鼠健忘症之作用

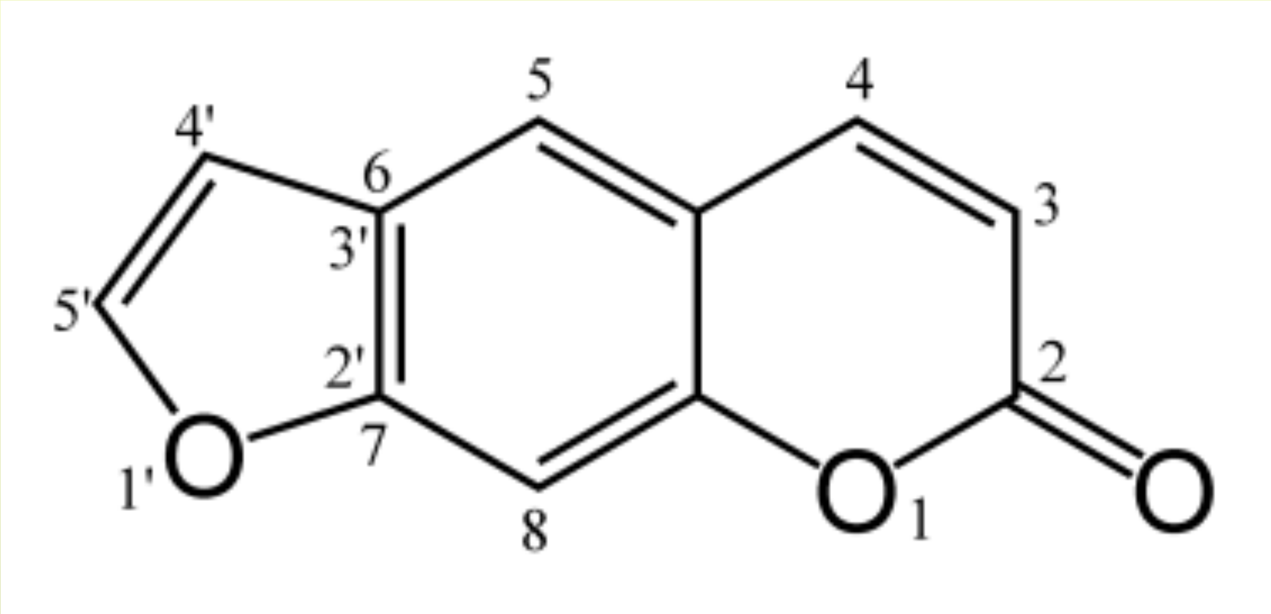
組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		> 300
Cycloheximide 組		13.2±0.6
Cycloheximide 組加預防組		
補中益氣湯組	0.1	16.5±0.2
	1	66.6±1.1**
歸脾湯	0.1	101.4±3.8***
	1	198.8±2.5***
天王補心丹	0.1	75.8±5.7**
	1	162.7±15.9***
六味地黃丸	0.1	58.6±8.7**
	1	136.9±10.8***

總 結

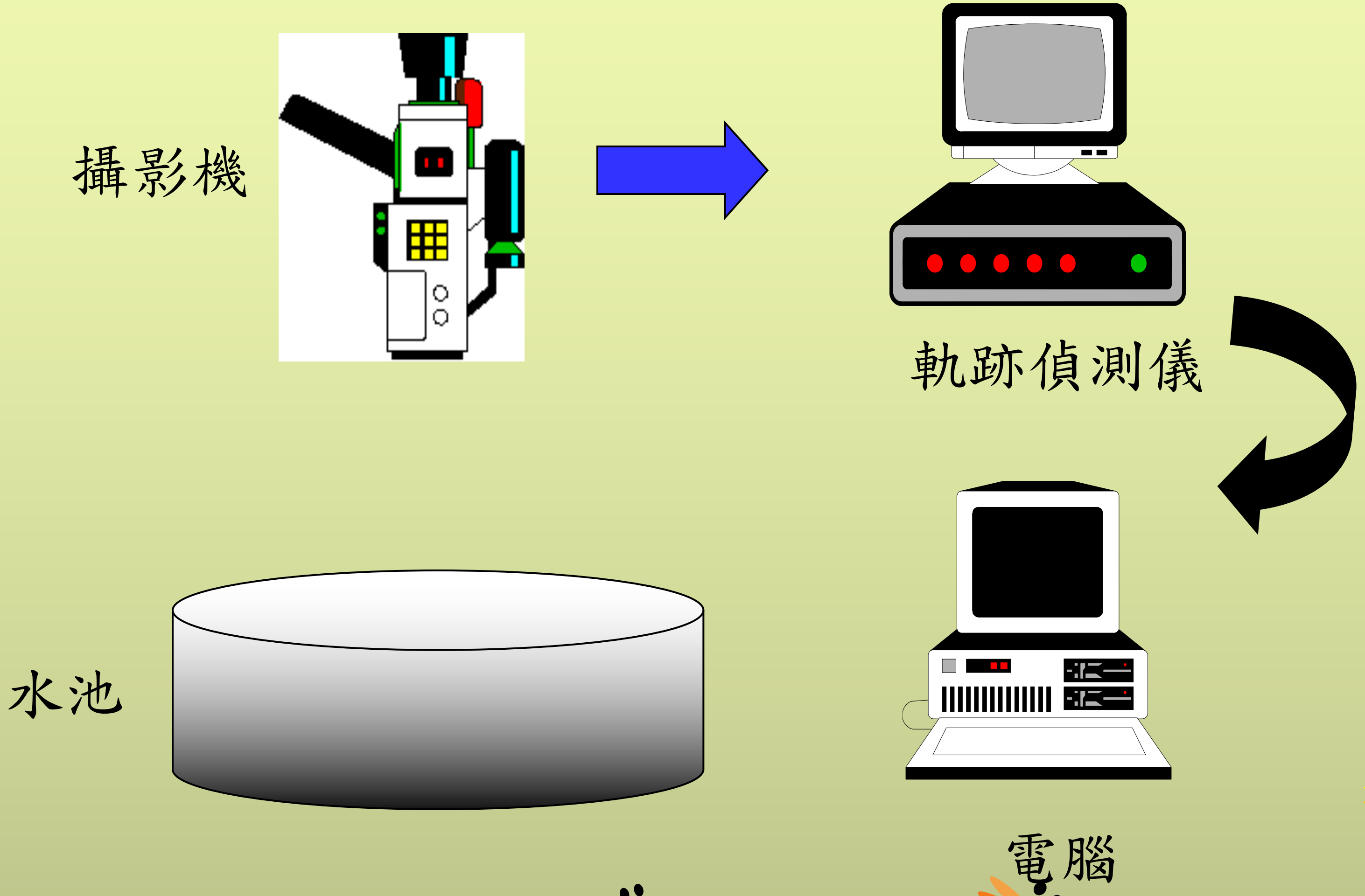
方劑名	記憶過程	健忘症預防效果
補中益氣湯	學習獲得	進行性健忘
歸脾湯	記憶鞏固	退行性健忘
天王補心丹	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘
六味地黃丸	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘

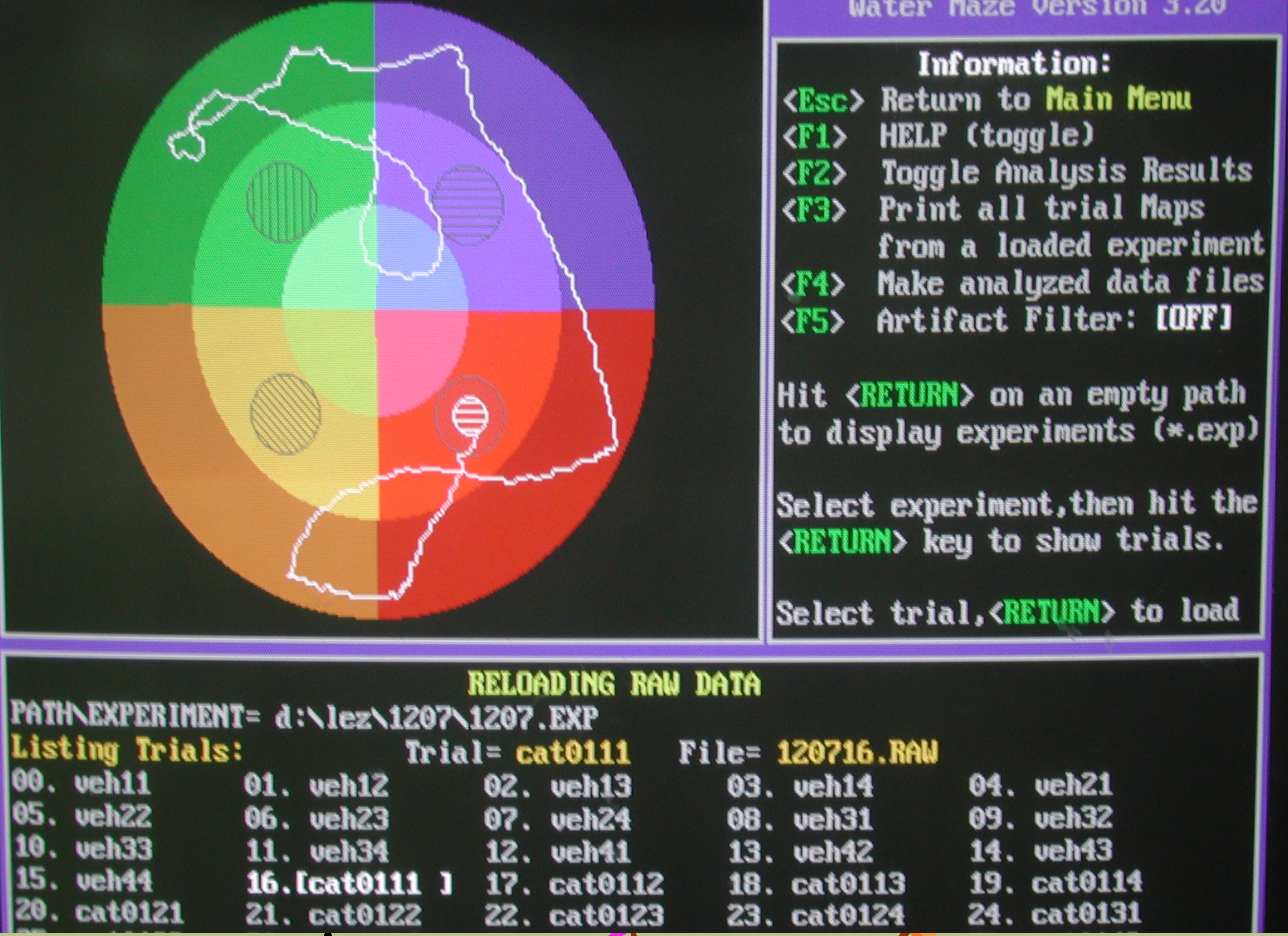
補骨脂植物為豆科植物補骨脂*Psoralea corylifolia* L.

Psoralen



水迷宮〈Water maze〉




Water Maze Version 3.20
Information:
<Esc> Return to Main Menu
<F1> HELP (toggle)
<F2> Toggle Analysis Results
<F3> Print all trial Maps from a loaded experiment
<F4> Make analyzed data files
<F5> Artifact Filter: [OFF]
Hit <RETURN> on an empty path to display experiments (*.exp)
Select experiment, then hit the <RETURN> key to show trials.
Select trial, <RETURN> to load
RELOADING RAW DATA
PATH\EXPERIMENT= d:\lez\1207\1207.EXP
Listing Trials:
Trial= cat0111
File= 120716.RAW
00. veh11
01. veh12
02. veh13
03. veh14
04. veh21
05. veh22
06. veh23
07. veh24
08. veh31
09. veh32
10. veh33
11. veh34
12. veh41
13. veh42
14. veh43
15. veh44
16. [cat0111]
17. cat0112
18. cat0113
19. cat0114
20. cat0121
21. cat0122
22. cat0123
23. cat0124
24. cat0131

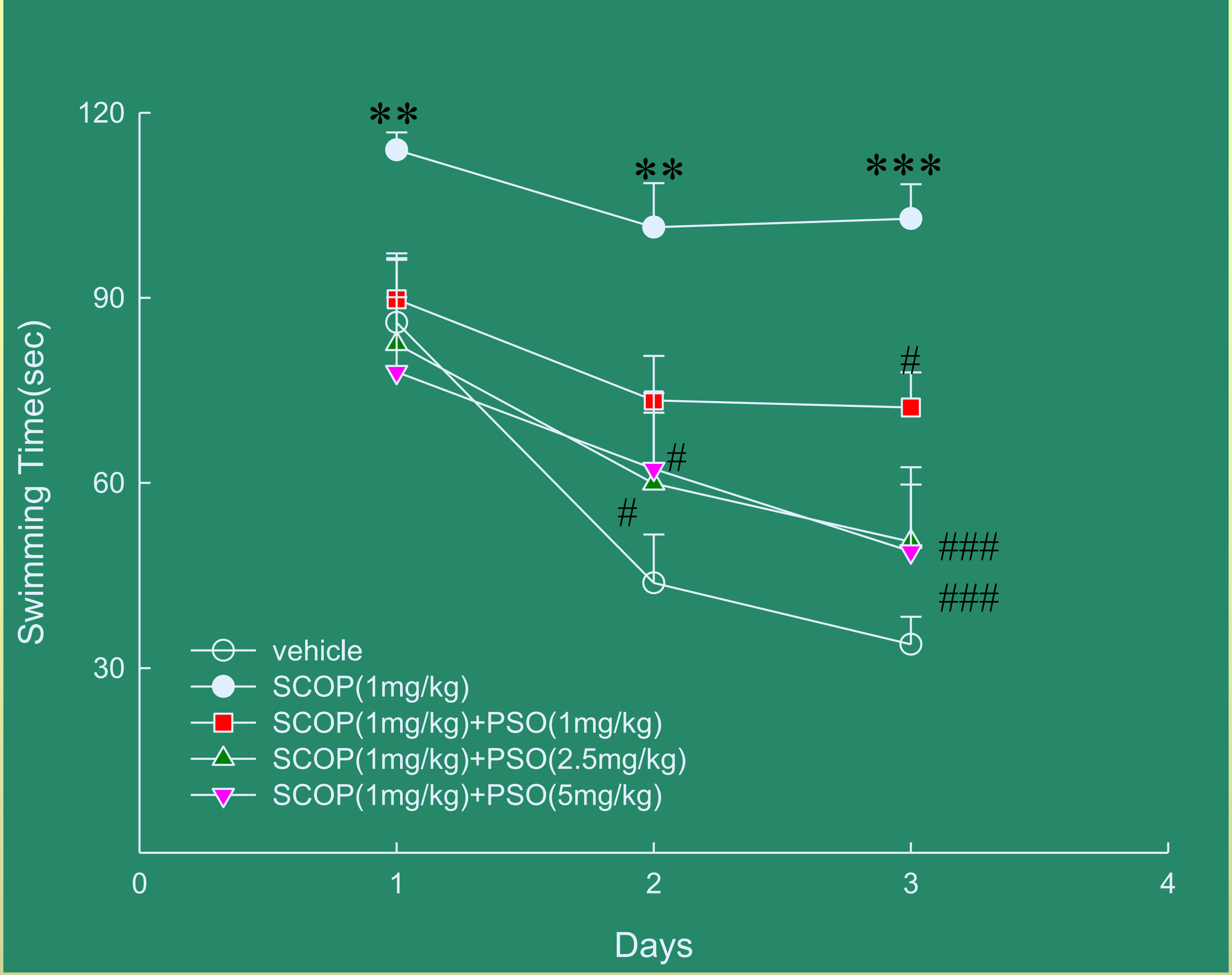
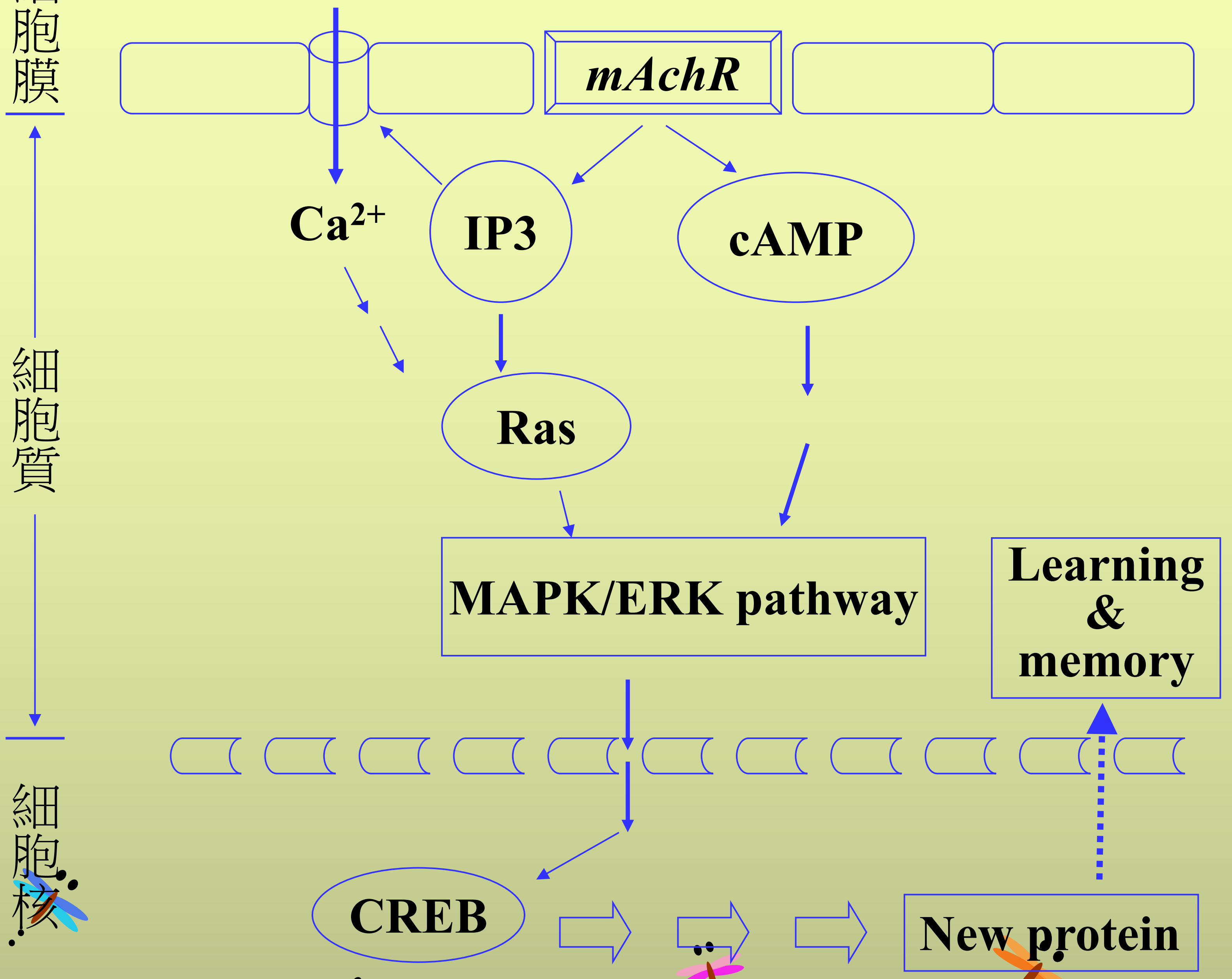


Figure 1. Effect of psoralen (PSO, 1, 2.5 and 5 mg/kg, p.o.) on the impairment of spatial performance induced by scopolamine (SCOP, 1mg /kg, i.p.) in rats. (N=12) ** p<0.01, ***p<0.001 compared with vehiclel group, # p<0.05, ###p<0.001 compared with SCOP group.

補骨脂素改善scopolamine誘發學習記憶障礙之分子路徑



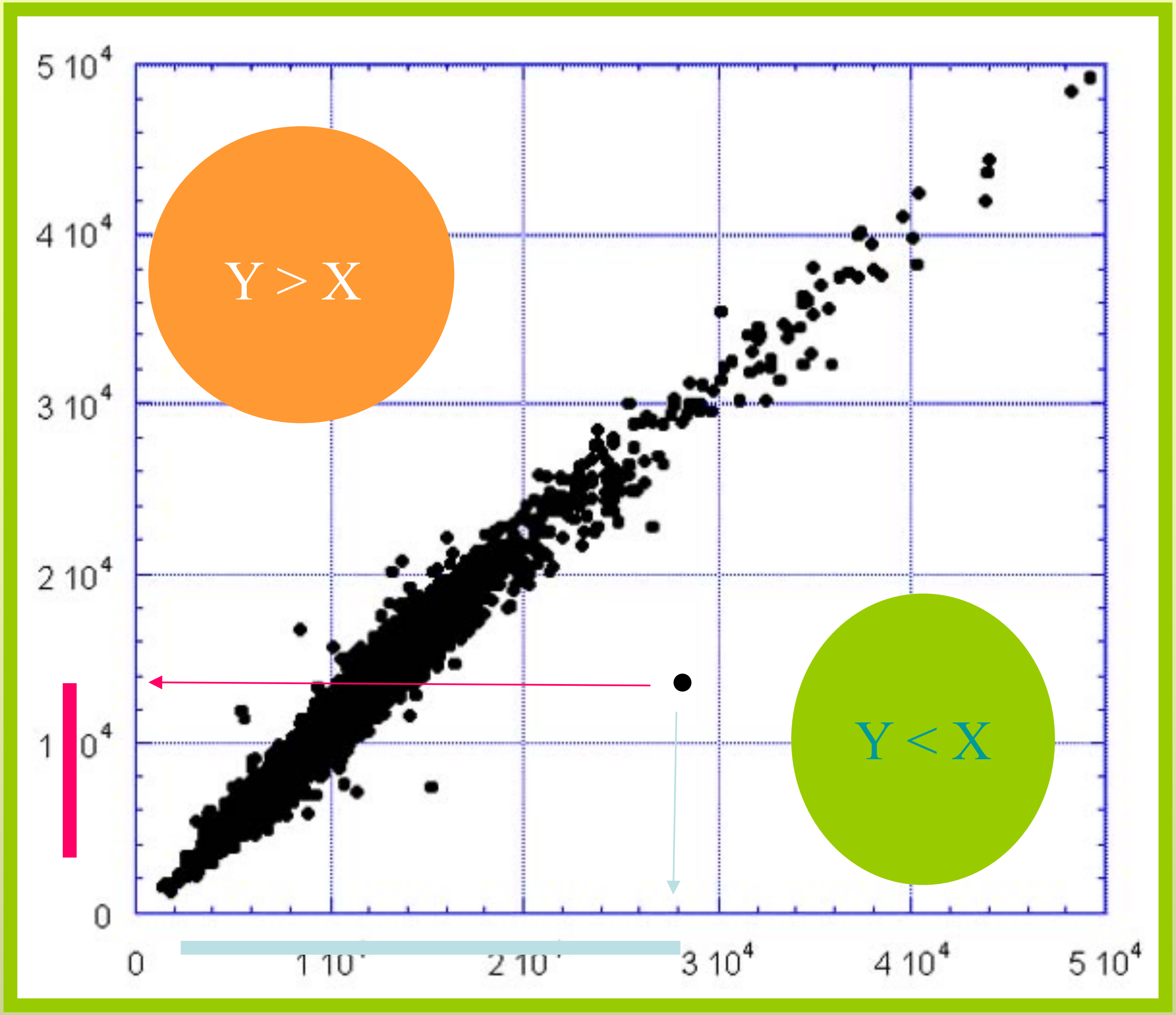
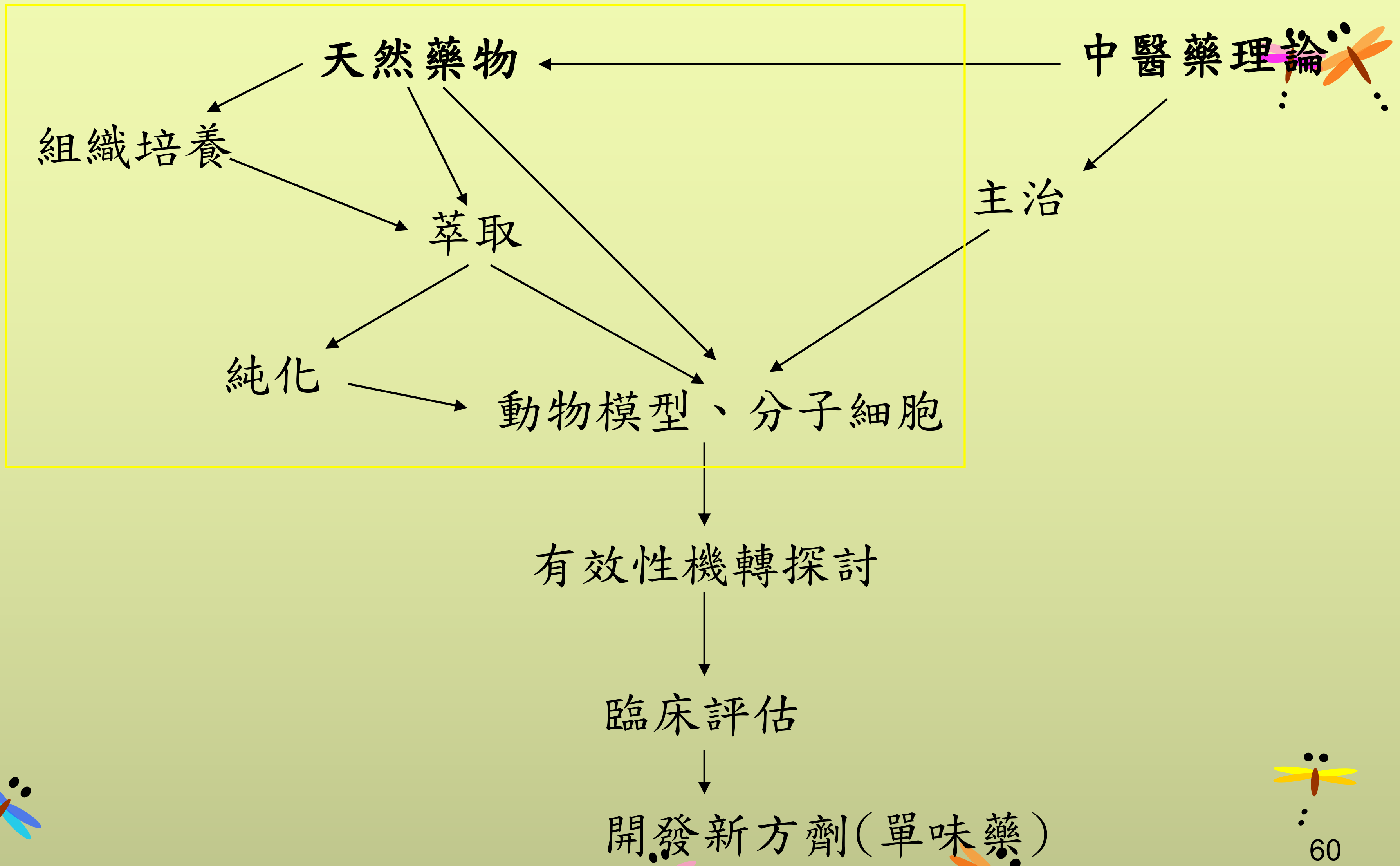


Figure 4. Scatter plot of microarray dataset. Gene expression signal of **SCOP-treated** rat hippocampus (Y-axis) was plotted against counterpart signal of **control** group (X-axis).

藥材·基原鑑定規格化

1. 安國中藥材市場
2. 亳州中藥材市場
3. 江西藥都樟樹中藥市場
4. 四川成都新荷花中藥市場
5. 浙江中醫藥大學中藥飲片廠

中草藥之研發策略



結 語

中國大陸：藥材‧基原鑑定規格化

↓

香港：污穢物、重金屬限量、農藥殘留、
黃麴毒素、指標成分標準化

↓

台灣：藥材品質管制、
中國大陸、 香港、 台灣合作：以生物科技研發
中草藥，發現新用途

↓

產品製造、生產技術現代化

↓

全球市場